

# Cognitive function in patients with cerebral small vessel disease : a study on vascular and brain imaging markers

Citation for published version (APA):

Huijts, M. (2014). *Cognitive function in patients with cerebral small vessel disease : a study on vascular and brain imaging markers*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140124mh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2014

## DOI:

[10.26481/dis.20140124mh](https://doi.org/10.26481/dis.20140124mh)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Cerebral small vessel disease (cSVD) refers to a cluster of pathological mechanisms with varying etiologies that affects the small perforating end-arteries, arterioles, venules and capillaries in the brain. Manifestations of cSVD can be seen on magnetic resonance imaging and may include small focal areas of infarction (lacunar infarcts), hyperintense areas on T2- weighted and FLAIR images (white matter lesions [WMLs]), small dot-like hemosiderin deposits (brain microbleeds [BMBs]) and enlarged cerebrospinal fluid-filled cavities surrounding the perforating arteries of the brain (enlarged perivascular spaces [EPVS]).

Clinical symptoms of cSVD can be divided in acute symptoms, such as a lacunar stroke syndrome, and subacute symptoms such as cognitive impairment, mood disorders, gait disturbances and urinary symptoms. Most of these subacute symptoms have been explained by a disconnection of prefrontal-subcortical circuits. Regarding cognition this may result in executive dysfunction and slowing of psychomotor speed, but also, though less prominent, memory problems. The general aim of this thesis was to explore the association of vascular and brain imaging markers with cognitive function in patients with or at risk for cerebral small vessel disease. Therefore, we studied three hospital-based populations with an increased risk for cSVD and cognitive impairment: patients with essential hypertension, patients with congestive heart failure and patients with lacunar stroke.

Cerebral small vessel disease is associated with increasing age and vascular risk factors. Its MRI markers may be present in the healthy elderly population, but can also be expected in patients with vascular risk factors that affect the microvasculature, such as hypertension and diabetes, and in patients with clinical manifestations of cSVD, such as lacunar stroke patients. However, patients with large vessel occlusion (cortical stroke) and other cardiovascular diseases, such as coronary artery disease and congestive heart

failure (CHF), may also show MRI expressions of cSVD due to cerebral hypoperfusion. Consequently, associations between markers of cSVD and cognitive function have been found in population as well as hospital-based studies.

In **chapter 2** we reviewed the literature for associations between structural cerebrovascular lesions related to cSVD and cognitive function in patient groups with or at risk for cardiovascular disease. We included 50 studies. Results showed associations between WMLs and decreased cognitive function in all patient groups, affecting executive function, information processing speed and memory. Progression of cerebrovascular damage paralleled by cognitive decline was found by some. An increased risk for dementia in those with WMLs was confined to those with symptomatic cardiovascular disease. We suggested that standardization of neuroimaging and neuropsychological assessment might be helpful to compare cSVD and cognitive status across the cardiovascular spectrum.

In this thesis, we further described three hospital-based populations with an increased risk for cSVD and cognitive impairment: patients with essential hypertension, patients with congestive heart failure and patients with lacunar stroke.

## PART I – HYPERTENSION

Hypertension is a major risk factor for cSVD and cognitive decline, but the mechanisms underlying hypertension-related cognitive decline are complex and not yet fully understood. Earlier we found that 20% of hypertensive patients showed advanced WMLs and that silent brain infarcts were present in 29% and BMBs in about 15%. Although hypertension constitutes a major risk factor for cSVD, it cannot account for all the risk of cognitive decline. Therefore, other risk factors need to be investigated in order to disentangle the complex model of the pathogenesis of cSVD-mediated cognitive decline.

In **chapter 3** we explored a “cerebrovascular mechanism” for decreased cognitive performance in hypertensive patients with arterial stiffness. We included 86 essential hypertensive patients and investigated baseline pulse wave velocity in relation to cognitive function as well as cerebral small vessel disease imaging markers (white matter lesion volume, lacunar infarcts and brain microbleeds) at 5-year follow-up. We found that increased arterial stiffness is a predictor for WML volume progression and that increased arterial stiffness predicts cognitive function at follow-up, but not independently of age and white matter lesion volume. These findings support the “cerebral microvascular hypothesis” for intellectual deterioration in patients with arterial stiffness.

We also studied the association of progression of cSVD with cognitive function in hypertensive patients, described in **chapter 4**. We included 112 essential hypertensive patients and studied cSVD markers (WML volume, lacunar infarcts and BMBs) at baseline and their progression in relation to cognitive function at 5-year follow-up. We found that progression of cSVD over 5 years predicts cognitive function at follow-up, independently of cSVD damage at baseline. Patients with the largest progression of WMLs and progression of lacunar infarcts over 5 years follow-up had worse cognitive function compared to patients with the least or no progression. Our results imply that even only minimal progression of cSVD has consequences for cognitive functioning. Prevention of progression of cSVD is therefore warranted.

## PART II – CONGESTIVE HEART FAILURE

Evidence regarding an association between CHF and cognitive impairment is increasing and may include up to 50% of patients with CHF. Cognitive impairment may have significant influence on health outcome in patients with CHF, since they have to adequately manage their medication and diet, as well as to be alert on CHF symptoms. The exact pathophysiological mechanism of cognitive deficits associated with CHF is still unclear. In **chapter 5** we aimed to assess the prevalence of severe cognitive impairment in

elderly patients with CHF, its correlates with CHF severity, and its effect on morbidity and mortality. In addition, we tested if changes in measures of CHF severity would result in changes of cognitive function. We included 611 patients from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) and assessed cognitive function (Hodkinson Abbreviated Mental Test [AMT]) in relation to severity of HF (New York Heart Association [NYHA] class, N-terminal brain natriuretic peptides [NT-proBNP]) at baseline and 18 months ( $N=382$ ) and effects on hospitalization-free survival and mortality. SCI was present in 9.2% of patients at baseline, but only 20% of them had a diagnosis of dementia. The prevalence of SCI remained stable during follow-up. SCI was present at baseline more often in NYHA IV patients compared to NYHA II, but it was not related to NT-proBNP levels. SCI was related to higher mortality, but not hospitalization-free survival. We concluded that SCI is a frequent, but often unrecognized finding in HF patients, but the influence of HF severity and its changes on cognitive function were less than hypothesized.

### PART III – LACUNAR STROKE

We recently found that around 30% of lacunar stroke patients are vitamin B12 deficient while in the normal elderly population this is only 10-15%. This deficiency was related to the degree of periventricular white matter lesions (pWMLs). WMLs in turn are known to be related to depression, while post-stroke depressive symptoms have been associated with an increased risk of post-stroke fatigue. The prevalence of depression in lacunar stroke patients was found to be 35%. The prevalence of fatigue in these patients is 38%. So far, there are no data available on the relationship between vitamin B12 deficiency and either depression or fatigue in lacunar stroke patients. Besides fatigue and depression, vitamin B12 deficiency was also found to be related to decreased cognitive functioning. Since vitamin B12 deficiency is easily treatable with supplementation, possible effects on cognitive

function and post-stroke fatigue and depression may have significant effects on quality of life after lacunar stroke.

In **chapter 6** we described levels of fatigue and depression in first-ever lacunar stroke patients with and without vitamin B12 deficiency. In 40 first-ever lacunar stroke patients vitamin B12 levels were determined and self-report questionnaires for fatigue and depression were completed three months after stroke. Lacunar stroke patients with vitamin B12 deficiency reported significantly more fatigue and depressive symptoms than those without. These preliminary results suggested a relationship between vitamin B12 deficiency and increased levels of fatigue and depression in lacunar stroke patients. If these findings could be replicated in a larger and general stroke sample, this would open treatment options and may improve quality of life after stroke. Consequently, in **chapter 7**, we described the results of a pilot study into the effect of vitamin B12 supplementation on cognitive function and fatigue and depressive symptoms in lacunar stroke patients with vitamin B12 deficiency. We included 14 first-ever lacunar stroke patients with vitamin B12 deficiency who received vitamin B12 supplementation for at least 3 months. Before and after supplementation cognitive function was assessed and self-report questionnaires for fatigue and depression were completed. We found a significant improvement in verbal learning, both on a group as well as on individual level. Although fatigue and depressive symptoms decreased, this did not reach significance. Despite the limitations of this pilot study, the results justify future multi-centre randomized controlled trials to study the effect of vitamin B12 supplementation on cognition, depression and fatigue in lacunar stroke patients.

The relation between lacunar stroke and cognitive function has been well established in the present literature and risk factors for decreased cognitive performance or cognitive decline have been widely studied. Brain atrophy, and cSVD markers as WMLs and lacunar infarcts have been suggested as risk factors for decreased cognitive function before. More recently, BMBs and EPVS have also been

recognized as markers of cSVD. In **chapter 8** we described the presence of BMBs in patients with a high risk for cSVD (essential hypertensive and first-ever lacunar stroke patients) and studied associations of presence, number and location of microbleeds with cognitive function, independent of other markers of cSVD. We included 188 patients (112 hypertensive patients and 76 first-ever lacunar stroke patients). We rated the presence and number of BMB and distinguished deep, lobar and infratentorial BMBs. The presence of other markers of cSVD such as (silent) lacunar infarcts and white matter lesions was also rated. BMBs were present in 21% of our sample. Patients with BMBs significantly more often presented with the other markers of cSVD. The presence of BMBs was not associated with any of the cognitive domains after correction for the other markers of cSVD and age. We concluded that BMBs are highly prevalent in a population with cSVD and co-occur with other markers of cSVD. Instead of an independent relationship, BMBs most likely are a marker of cSVD severity, without having a direct effect on cognitive function in this population.

In **chapter 9** we described the relationship between EPVS and cognitive function. Although EPVS have been related to cSVD, its clinical consequences in patients with a high risk for cSVD are unknown. EPVS were rated in the basal ganglia (BG) and centrum semiovale (CSO). We found negative correlations between EPVS in the BG and all cognitive domains, independent of WMLs. After correction for age, results remained significant for information processing speed only. We demonstrated that more BG EPVS were associated with a decrease in information processing speed, independent of age and WMLs. This emphasizes that specifically EPVS in the BG are associated with cSVD, and with cSVD-related decreases in cognition.

The markers of cSVD have all been individually linked to cognitive functioning, often adjusted for each of the other manifestations. However, no data are available on the clinical consequences of the total burden of cSVD, thus the co-occurrence of two or more markers of cSVD. It might be suggested that the

combined occurrence is associated with stronger reductions in cognitive function than each of the lesion types alone. In **chapter 10** we investigated whether a higher total burden of cSVD was associated with a decreased performance in cognitive function. We included 189 patients of the above mentioned patient groups and rated the presence of any asymptomatic lacunar infarct, extensive WMLs, any deep BMB, and moderate to extensive EPVS in the basal ganglia. The presence of each marker was summed to an ordinal score between 0 and 4 and we investigated possible associations with domains of cognitive function (memory, executive function, information processing speed and overall cognition). We tested a new approach to capture total brain damage resulting from cSVD and found that accumulation of MRI burden of cSVD is associated with decreased performance on tests of information processing speed and overall cognition, implying that accumulating brain damage is accompanied by worse cognitive functioning.

In **chapter 11** we discussed the several predicting factors for cognitive function in the patient populations described in this thesis. Additionally, we discussed interfering factors in these studies, such as the effect of population and age. In conclusion, we suggested structural changes due to cSVD seen on neuroimaging to play an intermediate role between vascular markers and cognition. These neuroimaging markers do not all have a direct and independent effect on cognitive function, but together are a representative of cSVD severity. For future studies on cognitive function in cSVD, we suggested that all neuroimaging markers should be incorporated in one variable. Age however, is a very important determinant of cSVD and cognition, and it will not be easy to separate its effects.



## Samenvatting

Cerebral small vessel disease (cSVD), ziekte van de kleine hersenvaten, verwijst naar een cluster van pathologische mechanismen met verschillende etiologieën, die de kleine perforerende eindarterieën, arteriolen, venulen en capillairen in het brein aantasten. Uitingen van cSVD zijn zichtbaar op MRI en kunnen het volgende omvatten: kleine focale infarctingen (lacunaire infarcten), hyperintense gebieden op T2-gewogen en FLAIR beeldvorming (witte stof afwijkingen [WSAs]), kleine puntvormige hemosiderine-afzettingen (microbloedingen) en verwijde, met hersenvocht gevulde ruimtes, die de perforerende arterieën omgeven (verwijde perivasculaire ruimtes [VPRs]).

Klinische symptomen van cSVD kunnen onderverdeeld worden in acute symptomen, zoals een lacunair syndroom, en subacute symptomen, zoals cognitieve – en stemmingsstoornissen, loopproblematiek en problemen met urineren. De meeste van deze subacute symptomen kunnen verklaard worden door een storing in de verbinding tussen de prefrontale en subcorticale hersengebieden. Wat betreft cognitie kan dit resulteren in executief disfunctioneren, een vertraging in de psychomotore snelheid, maar ook geheugenproblematiek, hoewel de laatste minder voorkomt. Het algemene doel van dit proefschrift was het verkennen van de associatie tussen vasculaire en beeldvormingsmarkers en het cognitief functioneren. Hiervoor hebben we drie ziekenhuispopulaties onderzocht met een verhoogde kans op cSVD en cognitieve stoornissen: patiënten met essentiële hypertensie, patiënten met congestief hartfalen en patiënten met een lacunaire beroerte.

cSVD is geassocieerd met een toenemende leeftijd en vasculaire risicofactoren. De uitingen van cSVD kunnen aanwezig zijn bij een gezonde ouderenpopulatie, maar worden met name verwacht bij patiënten met vasculaire risicofactoren die de microvasculatuur aantasten, zoals diabetes en hypertensie, en bij patiënten met klinische uitingen van cSVD, zoals patiënten met een lacunaire

beroerte. Patiënten met een occlusie van de grotere vaten (corticaal infarct) en andere cardiovasculaire aandoeningen, zoals coronair vaatlijden en congestief hartfalen kunnen echter ook uitingen van cSVD hebben, te wijten aan cerebrale hypoperfusie. Hierdoor kunnen associaties tussen cSVD markers en cognitief functioneren gevonden worden in studies met zowel de gezonde algemene populatie als ziekenhuispopulaties.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de literatuur om associaties te vinden tussen structurele cerebrovasculaire lesies te wijten aan cSVD en cognitief functioneren in patiëntgroepen met, of met een hoger risico op, cardiovasculaire ziektes. We includeerden in totaal 50 studies die aan de criteria voldeden. Associaties tussen WSAs en verminderd cognitief functioneren werden gevonden in alle patiëntgroepen, waarbij met name het executief functioneren, informatieverwerkingssnelheid en geheugen aangetast waren. Progressie van cerebrovasculaire schade ging in sommige studies samen met een parallelle cognitieve achteruitgang. Een verhoogd risico op dementie bij patiënten met WSAs leek voorbehouden te zijn aan degenen die al gediagnosticeerd waren met een cardiovasculaire ziekte. We concludeerden uiteindelijk ook dat standaardisatie van beeldvorming en neuropsychologisch onderzoek nuttig zou kunnen zijn om de mate van cSVD en cognitieve status te vergelijken tussen deze groepen van het cardiovasculaire spectrum.

We beschrijven in dit proefschrift drie ziekenhuispopulaties met een verhoogd risico op cSVD en cognitieve stoornissen: patiënten met essentiële hypertensie, patiënten met congestief hartfalen en patiënten met een lacunaire beroerte.

## DEEL I – HYPERTENSIE

Hypertensie is een belangrijke risicofactor voor cSVD en cognitieve stoornissen. De precieze mechanismen die ten grondslag liggen aan deze hypertensie-gerelateerde cognitieve achteruitgang zijn echter nog niet geheel duidelijk. In eerdere studies vonden we dat 20% van de hypertensieve patiënten uitgebreide WSAs liet zien en dat stille herseninfarcten aanwezig waren bij 29% en microbloedingen bij ongeveer 15% van de populatie. Ondanks dat hypertensie een van de belangrijkste risicofactoren voor cSVD is, kan het niet alle risico op cognitieve stoornissen verklaren. Daarom zullen er andere risicofactoren onderzocht moeten worden om het complexe model van de pathogenese van cSVD-gemedieerde cognitieve achteruitgang te ontrafelen.

In **hoofdstuk 3** hebben we een “cerebrovasculair mechanisme” voor verminderd cognitief functioneren onderzocht in hypertensieve patiënten met arteriële stijfheid. We includeerden 86 essentieel hypertensieve patiënten en onderzochten baseline pulse wave velocity (PWV), een maat voor arteriële stijfheid. We relateerden dit aan cognitief functioneren en aan cSVD (volume van WSAs, lacunaire infarcten en microbloedingen), gemeten op de 5-jaars follow-up. We vonden dat arteriële stijfheid WSA volume kan voorspellen en dat verhoogde arteriële stijfheid een verminderd cognitief functioneren tijdens de follow-up voorspelt, maar niet onafhankelijk van leeftijd en WSA volume. Deze bevindingen ondersteunen de “cerebrale microvasculaire hypothese” om cognitieve achteruitgang bij patiënten met arteriële stijfheid te verklaren.

We onderzochten ook de associatie van progressie van cSVD met cognitief functioneren bij hypertensieve patiënten, beschreven in **hoofdstuk 4**. We includeerden 112 essentieel hypertensieve patiënten en onderzochten cSVD markers (WSA volume, lacunaire infarcten en microbloedingen) op baseline, evenals hun progressie, en relateerden dit aan cognitief functioneren tijdens de 5-jaarsmeting. We vonden dat progressie van cSVD, gemeten over 5 jaar, cognitief functioneren op de 5-jaarsmeting voorspelt, onafhankelijk van de cSVD schade op baseline. Patiënten met de meeste progressie van WSAs

en een vermeerdering van het aantal lacunaire infarcten na 5 jaar presteerden bovendien cognitief slechter dan patiënten met de minste progressie of zonder progressie. Deze resultaten impliceren dat zelfs minimale progressie van cSVD schade consequenties heeft voor het cognitief functioneren. Het voorkomen van progressie van deze schade is daarom van groot belang.

## DEEL II – CONGESTIEF HARTFALEN

Bewijs voor een associatie tussen congestief hartfalen en cognitieve stoornissen neemt toe en tot wel 50% van deze patiënten kunnen last hebben van cognitieve stoornissen. Deze kunnen een zeer belangrijke invloed hebben op de gezondheidsuitkomst van deze patiënten, gezien ze medicatie adequaat moeten beheren en innemen, maar ook alert moeten zijn op symptomen van congestief hartfalen. Het exacte pathofysiologische mechanisme achter de cognitieve stoornissen in deze patiëntengroep is onduidelijk. Het doel van **hoofdstuk 5** was het vaststellen van de prevalentie van ernstige cognitieve stoornissen bij oudere patiënten met congestief hartfalen. Daarnaast onderzochten we correlaties met de ernst van het hartfalen, en de effecten hiervan op morbiditeit en mortaliteit. Hieraan toegevoegd, waren we ook geïnteresseerd of veranderingen in de ernst van het hartfalen gerelateerd waren aan veranderingen in het cognitief functioneren. We includeerden 611 patiënten van de Trial of Intensified versus Standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) en evalueerden het cognitief functioneren (Abbreviated Mental Test) in relatie tot de ernst van het hartfalen (New York heart Association [NYHA] klasse, N-terminal brain natriuretic peptides [NT-proBNP]) op baseline en na 18 maanden ( $N=382$ ), en in relatie tot de effecten op ziekenhuisopnamevrije overleving en mortaliteit. Ernstige cognitieve stoornissen kwamen voor bij 9.2% van de patiënten op baseline, terwijl maar 20% van hen een diagnose dementie had. De prevalentie van ernstige cognitieve stoornissen bleef stabiel gedurende de follow-up. Ernstige cognitieve stoornissen kwamen vaker voor bij

patiënten in NYHA klasse IV dan in NYHA klasse II op baseline, maar waren niet gerelateerd aan NT-proBNP levels. Ernstige cognitieve stoornissen waren gerelateerd aan een hogere mortaliteit, maar niet aan ziekenhuisopnamevrije overleving. We concludeerden dat ernstige cognitieve stoornissen frequent voorkomen in deze groep patiënten met hartfalen, maar vaak niet herkend worden. Desondanks was de invloed van de ernst van het hartfalen op het cognitief functioneren minder dan verwacht.

### DEEL III – LACUNAIRE BEROERTE

Recent vonden we dat ongeveer 30% van de patiënten met een lacunaire beroerte een vitamine B12 tekort vertoonden, terwijl in de normale oudere populatie dit maar 10-15% bedraagt. Dit tekort bleek gerelateerd aan de mate van periventriculaire WSAs. WSAs zijn op hun beurt gerelateerd aan depressie, terwijl depressieve symptomen na een beroerte geassocieerd zijn aan een verhoogd risico op vermoeidheid na een beroerte. De prevalentie van depressie bij patiënten met een lacunaire beroerte bedraagt 35%. De prevalentie van vermoeidheid in deze groep is 38%. Tot nu toe is er niets bekend over de relatie tussen vitamine B12 tekort en depressie of vermoeidheid bij patiënten met een lacunaire beroerte. Naast vermoeidheid en depressie is vitamine B12 tekort ook gerelateerd aan een verminderd cognitief functioneren. Omdat vitamine B12 tekort gemakkelijk te behandelen is met het suppleren ervan, kunnen mogelijk effecten op cognitief functioneren en vermoeidheid en depressie na een beroerte belangrijke effecten hebben op de kwaliteit van leven na een lacunaire beroerte.

In **hoofdstuk 6** beschreven we de mate van vermoeidheid en depressie bij patiënten met een lacunaire beroerte met en zonder vitamine B12 tekort. We bepaalden de vitamine B12 spiegel bij 40 patiënten met een lacunaire beroerte en lieten hen, drie maanden na de beroerte, vragenlijsten invullen over vermoeidheid en depressie. Patiënten met een vitamine B12 tekort rapporteerden significant vaker depressieve en vermoeidheidsklachten dan degenen zonder tekort. Deze resultaten suggereren een

relatie tussen een vitamine B12 tekort en een toegenomen mate van vermoeidheid en depressie bij patiënten met een lacunaire beroerte. Wanneer deze resultaten gerepliceerd kunnen worden in een grotere en algemene populatie met een beroerte, opent dit mogelijkheden voor behandeling en kan het de kwaliteit van leven na een beroerte verbeteren. Hierop aansluitend, beschreven we in **hoofdstuk 7** de resultaten van onze pilot studie naar de effecten van vitamine B12 suppletie op cognitief functioneren en depressieve en vermoeidheidsklachten bij patiënten met een lacunaire beroerte en een vitamine B12 tekort. We includeerden 14 patiënten met een lacunaire beroerte en een vitamine B12 tekort. Vitamine B12 suppletie werd gegeven door de huisarts voor tenminste drie maanden. Voor en na deze suppletie stelden we het cognitief functioneren vast en werden vragenlijsten met betrekking tot vermoeidheid en depressie ingevuld. We vonden een significante verbetering van het verbaal leren, zowel op individueel als op groepsniveau. Depressieve en vermoeidheidsklachten namen af, maar niet statistisch significant. Ondanks de beperkingen van deze pilot studie, rechtvaardigen deze resultaten wel toekomstig multi-center gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek om de effecten van vitamine B12 suppletie op het cognitief functioneren, depressie en vermoeidheid te bestuderen in deze groep patiënten.

De relatie tussen een lacunaire beroerte en cognitief functioneren is meermaals bevestigd in de huidige literatuur en ook risicofactoren voor afnemende cognitieve prestaties of cognitieve achteruitgang zijn uitgebreid onderzocht. Atrofie van het brein en cSVD markers zoals WSAs en lacunaire infarcten werden al eerder genoemd als risicofactoren voor een verminderd cognitief functioneren. Naast WSAs en lacunaire infarcten worden nu ook microbloedingen en verwijde perivasculaire ruimtes erkend als markers voor cSVD. In **hoofdstuk 8** beschreven we de aanwezigheid van microbloedingen bij patiënten met een verhoogd risico op cSVD (essentiële hypertensiepatiënten en patiënten met een eerste lacunaire beroerte) en we bestudeerden associaties tussen de aanwezigheid, aantal en locatie van microbloedingen en cognitief functioneren, onafhankelijk van de andere markers van cSVD. We

includeerden in totaal 188 patiënten (112 hypertensieve patiënten en 76 patiënten met een eerste lacunaire beroerte). We scoorden de aanwezigheid en aantallen microbloedingen en maakten daarin onderscheid tussen diepe, lobaire en infratentoriële microbloedingen. Ook scoorden we de aanwezigheid van andere markers van cSVD zoals (stille) lacunaire infarcten en WSAs. Microbloedingen waren aanwezig bij 21% van onze populatie. Patiënten met microbloedingen hadden ook significant vaker andere markers van cSVD. De aanwezigheid van microbloedingen was echter niet geassocieerd met een van de cognitieve domeinen na correctie voor de andere cSVD markers en leeftijd. Hieruit concludeerden we dat microbloedingen wel frequent voorkomen in deze populatie met cSVD en vaak samen voorkomen met een van de andere cSVD markers. Maar in plaats van een onafhankelijke relatie, lijken microbloedingen eerder een marker te zijn van de ernst van de cSVD, zonder echt een direct effect te hebben op het cognitief functioneren in deze populatie.

In **hoofdstuk 9** beschreven we de relatie tussen VPRs en cognitief functioneren. Ondanks dat VPRs eerder al gerelateerd zijn aan cSVD, zijn de klinische consequenties bij patiënten met een verhoogd risico op cSVD onbekend. VPRs werden gescoord in de basale ganglia en centrum semiovale. We vonden negatieve correlaties tussen VPRs in de basale ganglia en het cognitief functioneren op alle domeinen, onafhankelijk van WSAs. Na correctie voor leeftijd waren enkel de resultaten voor informatieverwerkingssnelheid nog statistisch significant. We toonden aan dat meer VPRs in de basale ganglia geassocieerd waren met een afname in informatieverwerkingssnelheid, onafhankelijk van leeftijd en WSAs. Dit benadrukt dat specifiek de VPRs in de basale ganglia geassocieerd zijn met cSVD en cSVD-gerelateerde afnames van het cognitief functioneren.

De markers van cSVD zijn allemaal individueel gelinkt aan cognitief functioneren, zelfs na correctie voor aanwezigheid van elk van de andere manifestaties. Er is echter niets bekend over de klinische consequenties van de totale schade van cSVD, dus het samen voorkomen van twee of meer cSVD

markers. Het kan gesuggereerd worden dat het samen voorkomen van markers geassocieerd is met sterkere reducties van het cognitief functioneren dan elk van de lesions alleen. In hoofdstuk 10 onderzochten we of de aanwezigheid van meer uitingen van cSVD geassocieerd was met een verminderde cognitieve prestatie. We includeerden 189 patiënten van de bovengenoemde patiëntgroepen en scoorden de aanwezigheid van een asymptomatisch lacunair infarct, uitgebreide WSAs, een microbloeding, en gematigd tot uitgebreide VPRs in de basale ganglia. De aanwezigheid van elke marker werd uiteindelijk opgeteld tot een ordinale score tussen de 0 en 4. We bestudeerden associaties tussen deze score en alle cognitieve domeinen (geheugen, executief functioneren, informatieverwerkingssnelheid en algemene cognitie). Hiermee hebben we een nieuwe benadering getest om de totale schade in het brein, te wijten aan cSVD, te inventariseren in 1 variabele. We vonden dat een opeenstapeling van het aantal cSVD markers geassocieerd is met een slechtere prestatie op testen voor informatieverwerkingssnelheid en algemene cognitie. Dit impliceert dat cumulerende hersenschade samengaat met een achteruitgang van het cognitief functioneren.

In hoofdstuk 11 bespreken we de verschillende voorspellende factoren voor het cognitief functioneren van de patiënten populaties die beschreven werden in dit proefschrift. Daarnaast bespreken we interfererende factoren in deze studies, zoals het effect van de onderzochte populatie en het effect van leeftijd. Concluderend stellen we dat structurele veranderingen op beeldvorming, te wijten aan cSVD, een intermediërende rol spelen tussen vasculaire markers en cognitie. Deze cSVD markers hebben niet allemaal een direct en onafhankelijk effect op het cognitief functioneren, maar lijken eerder een maat te zijn voor de ernst van cSVD. We stellen voor om bij toekomstige studies alle markers van cSVD mee te nemen in 1 variabele. Leeftijd blijft echter een erg belangrijke determinant van zowel cSVD als cognitie en het zal moeilijk blijven deze effecten van elkaar te onderscheiden.